

Title	The protective effects of 2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) against cisplatin (CDDP)-induced degradation of renal function
Author(s)	矢島, 由香
Journal	, (): -
URL	http://hdl.handle.net/10130/3644
Right	

氏名	矢島 由香
学位	博士（歯学）
学位記番号	第2077号（甲 第1290号）
学位授与年月日	平成27年 3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
論文審査委員	主査 一戸 達也 教授 副査 柴原 孝彦 教授 副査 片倉 朗 教授 副査 川口 充 教授 副査 杉原 直樹 准教授
学位論文名	The protective effects of 2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) against cisplatin (CDDP)-induced degradation of renal function

学位論文内容の要旨

1. 研究目的

白金錯化合物の cis-diamminedichloroplatinum (II) シスプラチン：CDDP は、癌の治療に著効を示し、広い抗癌スペクトルを持つ。このように癌治療に向けた金属製剤の開発が進む一方で、重金属中毒に対する解毒薬の開発も重視されている。Meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) は毒性が少ないこと、経口投与が可能なことから、重金属中毒の解毒薬として FDA で認可され、国内でも用いられている。それに対して、2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) は強力な解毒作用を有するが、FDA 未承認であり、水溶性が強く血液脳関門を通過しない点が DMSA と異なる。これまでに我々は、DMPS が CDDP の抗腫瘍効果に対して、特異的な至適投与量において延命効果を促進し、癌細胞に対する毒性を強めるという逆説的な現象を起こすことを明らかにした (T Sato. JPS 2010)。また、この現象が生ずるための特定の投与量比の存在が示された。しかし、CDDP の正常組織への毒性に対する DMPS の作用動態は明らかとなっていない。そこで、我々は癌細胞に対して毒性が増強される投与量の DMPS が CDDP の副作用である腎毒性におよぼす影響について明らかにするために以下の実験を行った。腎機能障害を BUN(blood urea nitrogen)を用いて、血漿と腎における経時的な白金濃度の推移を ICP-MS を用いて、細胞のアポトーシスを TUNEL 染色を用いて調べた。また、腎臓の近位尿細管に発現し、CDDP の取り込みと排泄に関与する薬物トランスポーター(OCT2, MATE1)の遺伝子発現について実験を行った。

2. 研究方法

雌の ddY マウスを用いて、コントロール群、CDDP 5.7 $\mu\text{mol/kg}$ 投与群、DMPS+CDDP 投与群、DMSA+CDDP 投与群にわけ、それぞれ 1 日 1 回、4 日間皮下投与を行った。DMPS と DMSA は CDDP 投与の 1 時間前に投与を行った。5 日目、7 日目、9 日目に採血、腎摘出を行い、BUN の測定、ICP-MS を用いて血漿と腎臓の白金蓄積量を、TUNEL 染色でアポトーシス細胞の有無を調べた。また、腎臓における薬物輸送タンパク質 (OCT2、MATE1) の発現を調べるため、同様の投与群に対し、単回投与を行った後、1、2、6、12 時間後に腎臓を採取し、qRT-PCR にて遺伝子発現を調べた。

3. 研究成績および結論

BUN を指標に、抗腫瘍効果の実験と同じ条件で DMPS と DMSA の効果を比較したところ、CDDP 単独投与に対して DMPS、DMSA を併用投与した場合は、BUN 値がほぼ正常レベルに回復した。CDDP 単独投与ではアポトーシス細胞をわずかに認め、DMPS、DMSA 併用には認められなかった。血漿と腎における継続的な白金濃度の推移は、DMPS、DMSA の併用により減少した。腎臓の近位尿細管に発現する輸送タンパク質 (OCT2、MATE1) の発現を DMPS、DMSA の併用により促進した。腎臓において、DMPS、DMSA は CDDP の排出を促し、毒性を軽減することが示唆された。

最終試験の結果の要旨および担当者

報 告 番 号	甲 第 1 2 9 0 号	氏 名	矢島 由香
最終試験担当者	主 査 一戸 達也 教 授 副 査 柴原 孝彦 教 授 片倉 朗 教 授 川口 充 教 授 杉原 直樹 准教授		
最終試験施行日	平成 2 6 年 2 月 2 7 日		
試 験 科 目	オーラルメディシン・口腔外科学		
試 験 方 法	口頭試問		
試 験 問 題	主題ならびに関連問題		
<div>結果の要旨</div> <div>本審査委員会は主題ならびに関連問題について最終試験を行った結果、十分な学識を有することを認め、合格と判定した。</div>			

学位論文審査の要旨

本研究は、すでに薬理学講座で報告されている、DMPS が至適投与量比、投与のタイミングにより CDDP の抗腫瘍作用を増強するという研究を基に行われた。本研究の目的は CDDP の抗腫瘍作用増強効果を現す DMPS の至適投与量比、投与時間における腎組織への影響について検討することとし、マウスを用いて、腎機能評価、アポトーシス評価、白金蓄積量測定、腎に発現するトランスポーターの mRNA の発現を評価した。

本審査委員会では、1) 他の抗癌剤との併用に対する DMPS の影響、2) CDDP の腎毒性以外の副作用についての影響、3) 今回の実験における CDDP 投与量と臨床における投与量との比較、4) 腎機能評価に BUN を用いた理由などについての質問がなされた。

これらの質問に対して、1) 他剤と併用した際の相互作用は検討しておらず、今後の検討課題とする。2) 嘔吐作用についての検証では、DMPS は有意に嘔吐現象を抑制した。3) 一般成人に換算すると 70 mg/m² 弱の量である。4) 腎機能の評価は、明らかな変化を認めた BUN を含め、アポトーシス、トランスポーターの発現と総合的に評価した、との回答があり、その他の質問や口頭試問に対しても妥当な回答が得られた。また、論文タイトル、英文構成や表現、図表の表記・説明などに対して改善点が指摘され、それらについても訂正および追加を行い、論文を修正した。

以上の結果より、本研究で得られた知見は今後の歯学の進歩、発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。